dOL Dor on line

ISSN 2446-6670

Edição de Julho de 2016
Ano 16 - Número 192

Ficha Catalográfica

DOL - Revista Dor Online/Universidade de Brasília - Faculdade de Ceilândia. – v. 2, n. 16 (Julho/Agosto 2016) -

Mensal
Publicação online: <http://www.dol.inf.br/Index.html>
ISSN 2446-6670

1. Ciências da Saúde; 2 - Dor.

DOL – Dor OnLine

EDIÇÃO 192

Chamada da Edição

Esta é uma edição especial: uma homenagem ao idealizador deste projeto! Aqui nos despedimos do Prof. Dr. Sérgio Henrique Ferreira, que nos deixou neste mês de julho, depois de uma vida dedicada ao desenvolvimento da Ciência Brasileira, à sua divulgação e difusão. Este “jornal eletrônico” (como ele sempre chamava o DOL), agora com 16 anos de existência, é uma evidência disso. Por esse motivo, a Equipe DOL tomou para si uma árdua tarefa neste momento de seu passamento: honrar nosso Editor-Chefe com uma edição que pudesse traduzir um pouco do que foi a somatória de suas contribuições como cientista, pesquisador, educador e amigo... Esperamos que nosso objetivo tenha sido alcançado... Boa leitura!

Editorial Especial

Sérgio Henrique Ferreira: quando a curiosidade é a força motriz...

Ieda Regina dos Santos(1), José Waldik Ramon(2), Mani Indiana Funez(3) e Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento(4)

Nossa ideia ao escrever este editorial foi contar resumidamente (e "bem resumidamente") um pouco da história dessa figura ímpar chamada Sérgio Henrique Ferreira. Além da parte textual, procuramos fazer algo um pouco diferente, criando um mural de fotos que ilustra

momentos da vida do idealizador do DOL – Dor On Line, mostrando um pouco mais de suas facetas...

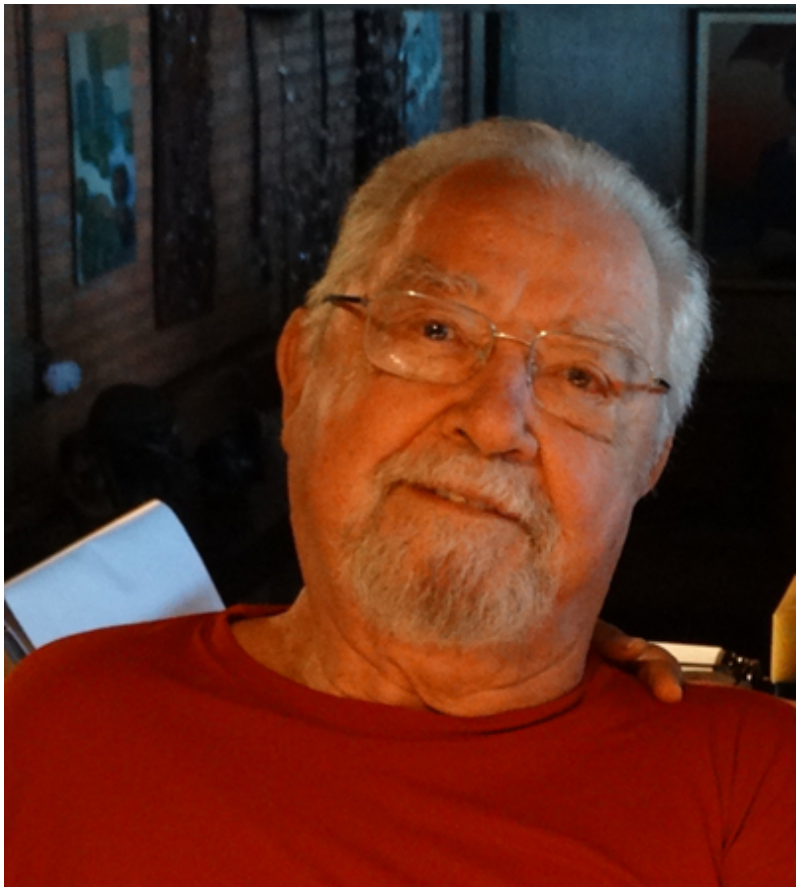
Talvez, até hoje, uma das questões mais difíceis de serem respondidas pelo homem seja: até que ponto chega a tal curiosidade humana? Não sabemos a resposta, porém temos um grande exemplo dela. E esse exemplo chama-se Sérgio Henrique Ferreira.

Com uma mente sempre curiosa, inquieta e investigativa, Sérgio Henrique Ferreira nasceu em Franca e formou-se médico pela Faculdade de Medicina de São Paulo em 1960. Mudou-se para Ribeirão Preto logo em seguida e instalou-se no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo.

Mas esse é apenas o começo da história dele. Em Ribeirão Preto, Sérgio era participante do grupo do Prof. Maurício Oscar da Rocha e Silva, proeminente membro da Farmacologia brasileira. Nessa época, em uma das idas de Rocha e Silva ao exterior, Sérgio fez a primeira grande descoberta de sua carreira: o BPF.

Para melhor compreensão da extensão dessa descoberta, é necessário mencionar que era sabido na época que a bradicinina poderia ser gerada no plasma sanguíneo a partir da exposição ao veneno da jararaca (*Bothrops jararaca*). Rocha e Silva havia se destacado internacionalmente por essa importante descoberta, ao demonstrar que essa substância causava a morte da pessoa mordida pela serpente ao provocar queda abrupta da pressão arterial. Porém, ao ser produzida sinteticamente, a substância possuía efeitos muito aquém da original. E foi Sérgio Ferreira, usando toda sua curiosidade, que questionou e investigou o motivo dessa diferença entre as substâncias. Segundo ele mesmo, se a

bradicinina natural era mais potente quando retirada do plasma inoculado com o veneno, deveria haver ali algum fator que potencializava o efeito da bradicinina. Os experimentos demonstraram que havia mesmo um elemento potencializador no veneno da jararaca e a ele foi dado o nome de Fator Potencializador da Bradicinina (*Bradykinin Potentiating Factor – BPF*). Quando Rocha e Silva corrigiu o artigo sobre o BPF escrito por Sérgio, retirou seu próprio nome da coautoria, reconhecendo a brilhante iniciativa de Sérgio e, também, para que Sérgio tivesse seu próprio mérito. Na sequência, Sérgio utilizaria o BPF para controle da pressão arterial em modelos de animais hipertensos.



Sérgio, um investiga'dor', um descobri'dor', um cura'dor', um pesquisa'dor'... em suma, o homem da dor.

A partir desses experimentos foi desenvolvida uma nova classe de fármacos anti-hipertensivos, os inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (ECA), cujo protótipo foi o Captopril.

O artigo sobre o BPF abriu as portas da Europa para Sérgio. Além disso, Sérgio e Maria Clotilde, sua esposa, começavam a se tornar referências em seus respectivos grupos.

O golpe militar de 1964 tornou o casal uma dupla de vigiados pelo sistema, pois eram referências políticas, embora nunca fossem diretamente ligados a partidos ou militâncias. Esse foi um acontecimento importante na carreira de Sérgio, pois o colocou diretamente em contato com John Robert Vane, do *Royal College of Surgeons*, Inglaterra.

Junto a Vane e sua equipe, Sérgio começou a trabalhar nas pesquisas relacionadas com inflamação, dor, analgésicos e anti-inflamatórios. Lá, o grupo demonstrou a sensibilização dolorosa provocada por prostaglandinas. Esse fato contribuiu para que Vane publicasse, em 1971, um trabalho no qual elucidou o mecanismo de ação da aspirina, que era o medicamento mais conhecido no mundo. O conjunto de trabalhos do grupo em associação com o trabalho de Vane propunha que a aspirina e toda classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) seriam capazes de inibir a síntese de prostaglandinas e, com isso, diminuir a sensibilização e a dor inflamatórias, efeito esse responsável pela melhora clínica observada com o uso dos AINEs. Essa descoberta rendeu a Vane o Prêmio Nobel de Medicina de 1982 e ao grupo projeção e consolidação internacional.

No final da década de 1970, Sérgio retomou seus trabalhos no Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina

de Ribeirão Preto – USP, onde desenvolveria um sem número de trabalhos envolvendo experimentos para elucidar mecanismos referentes à dor, inflamação e seu controle. Nesse local, ministrou aulas na graduação, orientou alunos de iniciação científica, mestrado, doutorado, pós-doutorado, além da extensa pesquisa científica que desenvolveu ao longo de mais de 50 anos dedicados à ciência.

No ano de 1992, o grupo de pesquisa de Sérgio deu um passo importante no estudo da dor e da inflamação. Os esforços do grupo no entendimento dos mecanismos envolvidos nos processos de sinalização e mediação do processo inflamatório e da sensibilização do nociceptor associado a ele resultaram na delineação dos papéis das citocinas pró-inflamatórias TNF-α, IL-6, IL-8 e IL-1β em uma hierarquia temporal de sinalização proposta como cascata inflamatória, culminando na liberação de mediadores eicosanoides e aminas simpatomiméticas. Esta foi uma importante linha de pesquisa de Sérgio em conjunto com Fernando de Queiróz Cunha (seu aluno), na qual foram publicados vários artigos.

Além disso, um novo mecanismo de ação anti-inflamatória de glicocorticoides é desvendado, através da inibição da produção destas citocinas, sobretudo pelo trabalho de pós-doutoramento do Prof. Fernando de Queiroz Cunha, em colaboração com a *Wellcome Foundation*, na Inglaterra.

Complementando os estudos de sensibilização dolorosa dos nociceptores e inflamação, além do entendimento do comportamento de várias personagens no foco inflamatório (pró-inflamatórias, anti-inflamatórias e fármacos analgésicos) mencionadas acima, Sérgio também produziu conhecimento referente ao comportamento do nociceptor neste processo. Tal célula – o nociceptor – atua como uma unidade integrada, altamente dinâmica, em que fenômenos que ocorrem no foco

inflamatório e afetam seu axônio perifericamente dirigido não estão desconectados de fenômenos espinais que afetam tanto o axônio centralmente dirigido quanto os gânglios das raízes dorsais. Esta “forma de funcionar” do nociceptor foi descrita como um mecanismo farmacodinâmico, batizado por ele de teleantagonismo. Tais achados foram apresentados por Sérgio no seu Artigo Inaugural junto à Academia Nacional de Ciências dos Estados Unidos da América.

A sensibilização dolorosa também pode tornar-se crônica, e Sérgio desenvolveu modelo experimental para seu estudo. Trata-se de um dos poucos modelos no mundo propostos para estudar o efeito da inflamação crônica puramente, sem um componente neuropático onde tenha havido lesão mecânica ou química do sistema nervoso periférico. Neste sentido, foram publicados trabalhos acerca do mecanismo molecular de manutenção e de controle de tal condição, bem como do processo subjacente ao seu desenvolvimento.

O estudo dos efeitos periféricos de analgésicos e anti-inflamatórios também foi outra importante linha de pesquisa de Sérgio Ferreira. Iniciada na década de 1960, mais como uma ferramenta para o entendimento da inflamação e fenômenos dolorosos associados, tomou robustez a partir da década de 1970. Os efeitos periféricos de opioides e dipirona, bem como seus mecanismos moleculares, foram elucidados. É importante mencionar que o efeito periférico de opioides, descrito atualmente em muitos livros-texto de Farmacologia, não foi completamente aceito pela comunidade científica até meados da década de 1990. Sérgio foi um defensor incansável e intrépido (de tudo o que ele acreditava, diga-se de passagem) de tal efeito. Quanto ao efeito da dipirona, talvez por ser um fármaco não comercializado em muitos países de tradição em pesquisas na área, seu mecanismo de ação ainda não está completamente elucidado, mas

certamente o conhecimento pertinente até o momento teve grande contribuição de Sérgio e seu grupo.

Além da ciência pura, Sérgio estendeu seus horizontes em outras atividades ligadas à ciência. Foi presidente da Sociedade Brasileira de Farmacologia e Terapêutica Experimental (SBFTE) e, também, fundador e presidente da Federação de Sociedades de Biologia Experimental (FESBE). Foi presidente da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência (SBPC), tendo recebido da entidade o título de seu presidente de honra. Além de um grande número de prêmios conquistados ao longo de sua carreira, Sérgio tornou-se membro da Academia Brasileira de Ciências, da *National Academy of Sciences* (Academia Nacional de Ciências) dos Estados Unidos da América e da Academia de Ciências do Terceiro Mundo (*Third World Academy of Sciences – TWAS*). Foi um dos fundadores e diretores do Brazilian Journal of Medical and Biological Sciences.

Recebeu, ao longo de sua vida, diversos prêmios nacionais e internacionais por sua contribuição para a ciência. Alguns deles citamos abaixo:

- Prêmio "*CIBA Award for Hypertension Research*", outorgado pela *American Heart Association*, em 1983;
- Em 1990, em reconhecimento a seu trabalho, a Sociedade Norueguesa de Hipertensão instituiu o prêmio "*Ferreira Award*" para pesquisadores que se sobressaíssem na área de hipertensão arterial;
- Prêmio "*The Award of the Third World Academy of Sciences*", outorgado pela TWAS, em 1990;
- Prêmio "*The Scientific Merit Award*" outorgado pela *Interamerican Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, em 1992;
- Indicado ao Prêmio Nobel de Medicina, em 1994, pela Sociedade do Coração dos Estados Unidos *(American*

Heart Association);

- Em 1995 recebeu o prêmio *Cooperacion Cientifica y Tecnologica Internacional* “Dr. Luis Frederico Leloir”, instituído pelo governo da Argentina;
- Foi agraciado com a comenda da Ordem Nacional do Mérito Científico na classe da Grã-Cruz, recebida do Presidente Fernando Henrique Cardoso;
- Em 1998, foi reconhecido pela Revista Médicos como um dos dez maiores médicos do século XX no Brasil, juntamente com Osvaldo Cruz, Adolfo Lutz, Carlos Chagas, Euclides Zerbini, Rocha e Lima, Adib Jatene, Gaspar Vianna, Ivo Pitangy e Rocha e Silva;
- Cedeu seu nome ao Ambulatório de Cardiologia e Hipertensão Arterial do Centro de Saúde Escola do Sumarezinho, em Ribeirão Preto;
- Foi nomeado cidadão ribeirãopretano, título concedido pela Câmara Municipal local.

Além de muitos títulos ao longo de sua carreira, Sérgio formou muitos estudantes, dos quais a maioria atua como docente nas melhores universidades do Brasil. Muitos destes ex-alunos mantinham projetos em colaboração com o antigo mestre. Retratamos, abaixo, Sérgio Henrique Ferreira em números:

- 24 prêmios e títulos;
- 304 artigos completos, publicados em periódicos;
- 03 livros publicados/organizados ou edições;
- 51 capítulos de livros publicados;
- 15 textos em jornais de notícias/revistas;
- 64 supervisões e orientações;
- 01 sistema computadorizado de análise da hiperalgesia em ratos por tratamento de imagem.

No carnaval de 2004, um grupo carnavalesco de Ribeirão Preto chamado “Bloco Berro” homenageou Sérgio Ferreira com uma marchinha de carnaval. De autoria de Márcio Coelho, a marchinha trazia em sua letra uma receita anti-ressaca desenvolvida pelo próprio Sérgio e que, segundo os “cachaceiros de plantão”, funcionava muito bem! Reproduzimos abaixo a letra dessa marchinha...

Baixando a pressão da Jararaca

Homenagem do Bloco Berro (Cine Clube Cauim) ao Sérgio Ferreira no carnaval de 2004

Letra e música: Márcio Coelho
Argumento: Turma do Cauim

Refrão

A pressão da jararaca subiu,
A pressão da jararaca baixou,
Sérgio Ferreira, hoje é nossa bandeira,
Um grande pesquisador.
Sérgio Ferreira, hoje é nossa bandeira,
Um grande pesquisador.

Bicho que tem veneno,
O mundo tem de sobra,
Podia mexer com aranha,
Preferiu mexer com cobra.
Baixou a pressão da velha,
Deu sobrevida a sogra,
Solucionou seu problema e pra mim,
Criou problema de sobra.

Refrão

Dentre seus grandes feitos,
O Bloco Berro destaca,
A receita que ele criou,
Pra curar nossa ressaca.

Diclofenaco sódico (50mg),
Um omeprazol (20mg),
E no primeiro xixi da madrugada:
Paracetamol (750mg)!

E, para não deixar de citar, Sérgio inventou esse boletim que você agora lê, o DOL – Dor On Line. A ideia aqui foi de fazer uma espécie de revista eletrônica com direcionamento para profissionais da área de dor e que fosse, também, de interesse geral para o leitor comum, desmistificando a ciência e tornando-a acessível.

Mas, como muitas coisas na vida, também a vida é efêmera. Sérgio se foi no dia 17 de julho de 2016. Deixou um grande legado. Para nós, que trabalhamos juntos por tanto tempo, ficarão as conversas, as palhaçadas, as brincadeiras e tantas outras coisas que fizemos durante muito tempo, enquanto fazíamos esse boletim e outras coisas que nos metíamos a fazer juntos. Esse seu legado aqui, que ele sempre chamou de "jornal DOL", será continuado! Porque, dentre muitas coisas, aprendemos que era divertido fazer isso, como ele sempre deixou transparecer. Afinal, segundo ele mesmo, "*é de derrota em derrota que a gente chega lá*"... Ficaremos com referências dele bem mais importantes do que aquelas que estão nos mecanismos de indexação de artigos...

Fique em paz, querido amigo! Nós estaremos por aqui...

A vida em algumas fotos...

Sérgio (ao fundo, à direita) entre grupo de pesquisadores. Na linha de frente, à esquerda,o Prof. Maurício Oscar da Rocha e Silva.

Sérgio Henrique Ferreira e John Robert Vane.

Final de tarde de sexta-feira, no famoso "Buteco do Devanir"... Da esquerda para a direita: Sérgio Ferreira, Cláudia Leite, Elaine Del Bel, Francisco Guimarães, Adolfo Rothschild e Antonio Roberto Martins.

Com a esposa Maria Clotilde e o neto Nicolau.

O grupo da Farmacologia da FMRP-USP. Da esquerda para a direita: Lewis Joel Greene, Gustavo Ballejo Olivera, Fernando de Queiroz Cunha, Antonio Roberto Martins, Wiliam Alves do Prado, Mercedes Antonio, Sérgio Henrique Ferreira e Adolfo Max Rothschild.

Momento de descontração (e de gula) com o pessoal do laboratório. Na foto da direita, ao centro, Berenice Borges Lorenzetti e à esquerda, Neomésia Issajuara (Issa).

O grupo DOL em algum momento, durante a participação no congresso da SBFTE.

Sérgio e Fernando Cunha, em momento de confraternização pelos seus 50 anos de casamento.

Em 2003, com sua orientada Mani Indiana, ambos comemorando seus aniversários, que eram na mesma data...

Em sua aposentadoria, aos 70anos, com alguns técnicos de laboratório que trabalharam com ele. Da esquerda para a direita, a partir de Sérgio: Ieda Regina, Rubens de Melo, Diléo Salviano e Sérgio Rosa. Ainda, na esquerda da foto, vemos Lewis Greene e Dalva (do Brazilian Journal of Pharmacology).

Sérgio e seu ex-aluno Ronaldo Ribeiro, o qual tornou-se docente na UFC, vindo a falecer precocemente em 2015.

O grupo DOL em algum momento do tempo... Em pé, a partir da esquerda: Sérgio, Ieda, Rafael, Miriam, Andressa, Alexandre, Rangel, Marcelo e Serguey. Abaixados, a partir da esquerda: Waldik, Jozi, David, Flávia, Larissa e Andreza.

Com Maria Clotilde, comemorando 50 anos de casamento... um eterno romântico!

Com a esposa e os filhos: Marcos (à esquerda), a esposa Maria Clotilde, Beatriz (ao centro) e Fernando (à direita).

Grupo de Inflamação e Dor do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP. Nessa foto, três gerações da Farmacologia de Ribeirão Preto. Da esquerda para a direita: José Carlos Farias Alves Filho, Sérgio Henrique Ferreira, Fernando de Queiróz Cunha e Thiago Mattar Cunha.

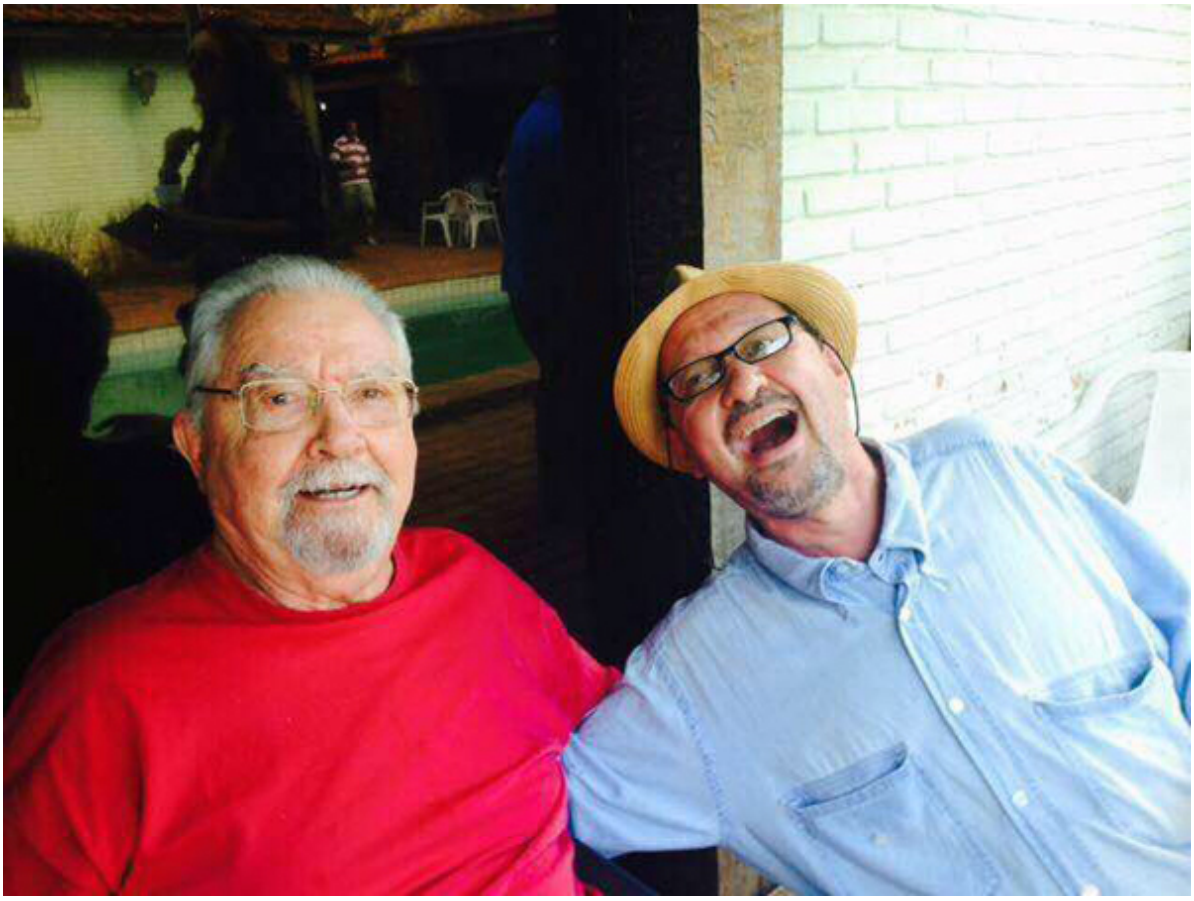
Com Ana Kátia dos Santos (à esquerda) e Ieda Regina dos Santos, na comemoração de seu aniversário de 80 anos.

Com José Waldik Ramon, na comemoração de seu aniversário de 80 anos.

Com Sérgio Roberto Rosa, na comemoração de seu aniversário de 80 anos.

No meio da "mulherada", ainda comemorando seu aniversário de 80 anos. À direita, com blusa na cor roxa, sua ex-aluna, Glória Emília P. de Souza.

Descontraindo com o genro Odônio dos Anjos.



"Cachassando"... com Fernando Kaxassa.

Momento de descontração e/ou filosofia?

O peixe no buteco: em um período mais recente, o Clube do Bolinha da Farmacologia reunia-se no Alba´s Grill para comer peixe frito ("excelentemente feito"), beber e falar bobagem. Momentos que deixarão saudades... Na foto, em pé e da esquerda para a direita: José Waldik, Orlando Mesquita, Diléo Salviano, Osmar Vettore, Sérgio Rosa, Adriano Pereira, Marcos Carvalho e José Carlos; sentados, da esquerda para a direita: Fernando Cunha, Fernando Morgan e Sérgio Ferreira.

Aos 81 anos, comemorando seu último aniversário, com Fabíola Mestriner e Ieda Regina (à esquerda) e José Waldik e Ana Kátia (à direita).

Referências:

- Sérgio Henrique Ferreira e Maria Clotilde Rosseti-Ferreira – Opostos e Complementares, Revista Ciência Hoje, março de 2014;
- Revista Médicos, ano 1, número 5, dezembro de 1998, editada pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo;

- Ensaio Biográfico, elaborado por Gustavo Gameiro Vivancos, novembro de 1999;
- “Sérgio Ferreira, o DOL e um pouco de história...” – editorial DOL – Dor On Line, ano 15, número 169, agosto de 2014.

(1) Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP;
(2) Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico Financeiro do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP;
(3) Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília;
(4) Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB.

1. Toxina isolada do veneno da jararaca potencializa ação da Bradicinina

Um novo mecanismo in vivo para o desenvolvimento de novas drogas

A Bradicinina foi descoberta pelo Prof. Dr. Maurício Oscar da Rocha e Silva em 1948, devido a suas propriedades hipotensivas. Ela foi detectada em plasma sanguíneo de animais inoculados com veneno de Bothrops jararaca. Durantes estudos posteriores, o seu estudante de doutorado, Sérgio H. Ferreira, estudando frações da toxina da mesma serpente, identificou um fator capaz de aumentar de maneira significava tanto a duração quanto a proporção da vasodilatação que induz o estado hipotensivo em artérias carótidas de cães e gatos anestesiados, além de testar a permeabilidade capilar induzida pela bradicinina. Este estudo teve grande importância, pois permitiu que o Laboratório Farmacêutico Squibb desenvolvesse o medicamento de primeira geração dos chamados inibidores da enzima conversora da angiotensina, o Captopril.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referência: Ferreira, SH. A Bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of Bothrops Jararca. : Br J Pharmacol Chemother. 1965 Feb;24:163-169

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

2. Isolamento de peptídeos potencializadores da ação da bradicinina presentes no veneno da jararaca Bothrops

Um passo a mais para o desenvolvimento dos inibidores da ECA

O complexo sistema das cininas-angiotensinas compreende os precursores, os próprios peptídeos ativos, as enzimas e receptores alvos. Neste complexo sistema, a bradicina pode ser inativada quando sofre a ação da enzima conversora de angiotensina, que atua ainda na catálise da reação que forma angiotensina II a partir de angiotensina I. Neste trabalho, o Prof. Dr. Sérgio H. Ferreira e seus colaboradores, fracionaram o veneno da jararaca Bothrops, isolaram e identificaram 9 peptídeos biologicamente ativos capazes de inibir a atividade da enzima conversora de angiotensina, potencializando os efeitos da bradicinina. O estudo foi de grande importância por representar mais um passo no rumo ao desenvolvimento dos chamados inibidores da enzima conversora da angiotensina, como o Captopril.

Cássia Regina da Silva

Referência: Ferreira, SH. Isolation of Bradykinin-Potentiating Peptides from Bothrops jararaca Venom*: Biochemistry. 1970 9, 2583.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

3. Efeitos da indometacina e da aspirina sobre a liberação de prostaglandinas

Um passo a mais em direção ao Nobel

Este trabalho representa um passo a mais em direção à elucidação dos mecanismos de ação dos fármacos “tipo aspirina”. Complementando dados anteriormente mostrados pelos mesmos pesquisadores: Sérgio Ferreira, Salvador Moncada e John Vane, em que células isoladas (plaquetas) produziam prostaglandinas, nesse trabalho é demonstrada a liberação basal ou estimulada desses mediadores pelo baço de cães, e mais importante, que esta liberação é inibida por indometacina e aspirina. Esses dados contribuíram para a descrição posterior de que o mecanismo de ação dos anti-inflamatórios não esteroidais (ou fármacos “tipo aspirina”) baseava-se na inibição de enzima COX, responsável pela síntese de prostaglandinas, o que rendeu ao grupo o prêmio Nobel de Medicina em 1982.

Andreza Urba de Quadros

Referência: Ferreira, S. H.; Moncada, S.; Vane, J. R. Indomethacin and aspirin abolish prostaglandin release from the spleen. Nat New Biol, v. 231, p. 237-239, 1971.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

4. Prostaglandinas e a analgesia da aspirina

No caminho de desvendar a sensibilização de aferentes periféricos

Neste trabalho temos o pesquisador Sérgio H. Ferreira trabalhando no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Médicas Básicas em Londres, junto com Salvador Moncada e John Vane. Neste período ele participa das descobertas que levaram ao prêmio Nobel de Medicina de 1983 para o Dr. John Vane referentes a inibição da biossíntese de prostaglandinas pela aspirina e seu papel na inflamação.

Neste trabalho, este aspecto é explorado no contexto do efeito analgésico de drogas semelhantes, pois ainda não existia a noção de analgésicos não-esteroidais. Utilizando indometacina, bradicinina e prostaglandina E1 e E2 em administrações intra-arteriais em cães, os pesquisadores verificam que as drogas do tipo da aspirina induzem analgesia pela remoção da facilitação produzida pelas

prostaglandinas endógenas produzidas por estímulos mecânicos ou químicos.

Mani Indiana Funez

Referência: Ferreira SH, Moncada S, Vane JR. Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. Br J Pharmacol. 1973 Sep;49(1):86-97.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

5. O bloqueio da geração local de prostaglandinas esclarece o efeito analgésico da aspirina

A via clássica de ação das aspirinas

Em 1974, Sérgio H. Ferreira e seus colaboradores Salvador Moncada e John Vane no Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Médicas Básicas em Londres conduziram um estudo visando à interação da bradicinina e as prostaglandinas do tipo E1 e E2, no intuito de demonstrar o efeito analgésico da aspirina via inibição na produção das prostaglandinas. O resultado científico dessa pesquisa esclareceu que as prostaglandinas não são responsáveis por causarem o sintoma de dor, mas sim são essenciais na facilitação e potencialização da bradicinina. A aspirina por sua vez por bloquear a produção das prostaglandinas consequentemente reduziu os níveis de bradicinina que culminava no efeito final analgésico.

Alexandre Hashimoto Pereira Lopes

Referência: Ferreira, S. H. . The blockade of the local generation of prostaglandins explains the analgesic action of aspirin.. Polish Journal Pharmacology Pharmacia, v. 26, n. 1, p. 77, 1974.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

6. A hiperalgesia das prostaglandinas

O envolvimento de íons cálcio e o cAMP

Nestes artigos, o Prof. Dr. Sérgio H. Ferreira, agora lecionando na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, inicia uma série de trabalhos investigativos tentando desvendar os mecanismos da sensibilização periférica das prostaglandinas em fenômenos inflamatórios que levam à hiperalgesia.

Através de abordagens farmacológicas e trabalhando, sobretudo com a administração intraplantar em ratos e uma versão modificada do método Randall-Selitto, utilizando pressão constante na pata, o grupo do prof. Ferreira passa a investigar de maneira gradual a mediação de segundo mensageiros na cascata de sinalização promovida por prostaglandinas, como a participação do cAMP e o envolvimento de íons Ca2+ e sobretudo, a promoção de analgesia deste processo, principalmente com uma importante implicação destes trabalhos que é a sugestão de um mecanismo de analgesia periférica dos opioides.

Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento

Referências:

- Ferreira SH, Nakamura M. I - Prostaglandin hyperalgesia, a cAMP/Ca2+ dependent process. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):179-90.
- Ferreira SH, Nakamura M. II - Prostaglandin hyperalgesia: the peripheral analgesic activity of morphine, enkephalins and opioid antagonists. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):191-200.
- Ferreira SH, Nakamura M. III - Prostaglandin hyperalgesia: relevance of the peripheral effect for the analgesic action of opioid-antagonists. Prostaglandins. 1979 Aug;18(2):201-8.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

7. Bloqueio pelo soro anti macrófagos da migração de neutrófilos polimorfonuclear para a cavidade peritoneal inflamada

Neutrófilos e sua atuação como células de alarme durante o processo inflamatório

Neste trabalho desenvolvido na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o professor Sergio Ferreira em colaboração com a professora Gloria de Souza, investigaram o efeito do soro anti macrófagos de ratos (rAMS) que foi testado sobre a influência de grupos normais ou estimulados com Tioglicolato em populações de macrófagos da cavidade peritoneal de ratos na migração de neutrófilos polimorfonucleares induzida por carragenina. Também foram usados soro heterólogo de coelho e células sanguíneas de ovelha. O rAMS utilizados não reagiram de forma cruzada com polimorfonucleares ou linfócitos nem afetaram as células brancas circulantes presentes no exsudado inflamatório. No entanto apresentou uma reação imunofluorescência positiva com macrófagos residentes e

estimulados. O rAMS In vivo inibiram a função dos macrófagos na fagocitose em células sanguíneas de ovelha e a liberação de neutrófilos polimorfonucleares (in vitro).

Cavidades peritoneais estimuladas com tioglicolato, apresentaram aumento na população de macrófagos e responderam com um aumento de neutrófilos polimorfonucleares quando desafiados com soro heterólogo ou com carrageninam quando comparados aos ratos do grupo controle. Concluiu-se que macrófagos residentes participam no controle de neutrófilos polimorfonucleares para o local de uma inflamaçãoaguda, agindo como "células de alarme ' e desencadeando vários mecanismos de defesa o que acaba por proteger o hospedeiro de estímulos lesivos. Esta descoberta foi de extrema importância para estudos na área da inflamação e a partir deste vários mecanismos foram elucidados pelo grupo comandado pelo professor Sergio Ferreira.

Jozi Godoy Figueiredo

Referência: de Souza GE, Ferreira SH.Blockade by antimacrophage serum of the migration of PMN neutrophils into the inflamed peritoneal cavity. Agents Actions. 1985 Oct;17(1):97-103. 222.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

8. Interleucina-1 beta como potente agente hiperalgésico

A Interleucina IL-1β, potente agente hiperalgésico, é antagonizada por um tripeptídeo análogo

Já tinham sido descritas na literatura duas proteínas inflamatórias chamadas genericamente de Interleucina-1 (IL-1), IL-1β e IL-1α. Suas sequências de aminoácidos têm apenas 26% de similaridade, mas suas atividades biológicas são parecidas. Além disso, as duas moléculas parecem agir no mesmo receptor. As IL-1 liberam protaglandinas que sensibilizam nociceptores provocando hiperalgesia. Com isso, foi testado pelo professor Sérgio e colaboradores o efeito hiperalgésico da IL-1β e IL-1α em ratos. Os resultados mostraram que a IL-1β quando administrada sistemicamente atuava como um potente agente hiperalgésico com um provável local de ação periférico, já a IL-1α teve uma ação bem mais amena. Assim, tais pesquisadores tentaram delinear a região da IL-1β que mediava o efeito hiperalgésico, para ser desenvolvido um tripeptídeo análogo que pudesse atuar como um analgésico. Após testar vários análogos, foi obervado que alguns análogos provocavam hiperalgesia quando administrados por via intraperitoneal, mas outros três possuíam pouco ou nenhuma atividade hiperalgésica. Assim, quando um destes compostos foi

testado isoladamente, foi observado que quando administrado por via subcutânea, atenuou o efeito hiperalgésico produzido pela IL-1β. Posteriormente, tal molécula foi modificada novamente, tornando se mais efetiva e potente. Os pesquisadores observaram que esta nova droga era capaz de antagonizar doses crescentes de IL-1β atuando como um antagonista competitivo. Além disso, a dose que antagonizou o efeito da IL-1β, também antagonizou a hiperalgesia induzida por carragenina na pata, mas a não a hiperalgesia induzida por PGE2. O efeito analgésico máximo obtido por tal molécula foi similar ao obtido com indometacina. Entretanto, esta droga não age inibindo a síntese das prostaglandinas, já que não foi capaz de diminuir a liberação de PGE2. Portanto, o peptídeo pôde ser considerado como um protótipo para uma nova classe de drogas analgésicas, sendo chamadas de drogas que antagonizavam a IL-1β. Como essa nova molécula não interferiu na síntese de PGE2, foi sugerido que essa não causava lesões gástricas o que limitaria o uso em humanos, como ocorre com os analgésicos não esteroidais.

Portanto, este trabalho permitiu que fosse estudado um protótipo de um antagonista do receptor para IL-1β, que deu origem ao medicamento Anakinra, que ainda hoje é comercializado e indicado para o tratamento de artrite reumatoide em associação com outros fármacos.

Miriam das Dores Fonseca

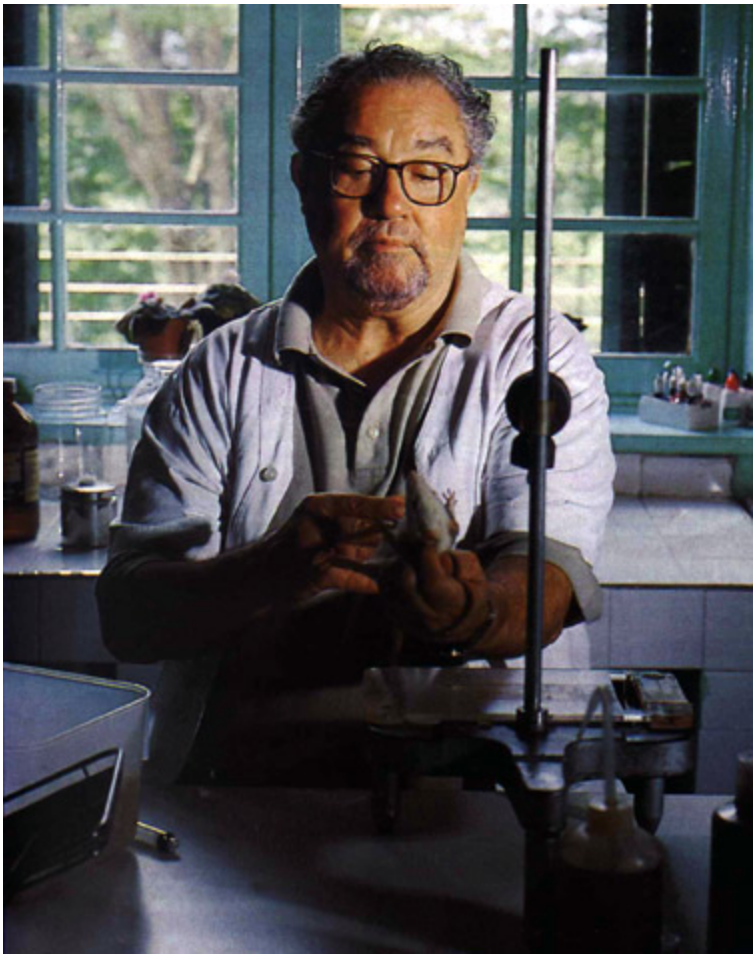
Referência: Ferreira, S.H.; Lorenzetti, B. B.; Bristow, A. F.; Poole, S. Interleukin-1 beta as a potent hyperalgesic agent

antagonized by a tripeptide analogue. NATURE., v. 334, p.698-700, 1988.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

9. Mecanismo de ação da analgesia periférica da morfina - estimulação do sistema do L-arg/NO/GMPc

A morfina promove analgesia através do óxido nítrico em neurônios periféricos



Neste trabalho de 1991 realizado na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, o Prof. Dr. Sergio Ferreira e colegas investigaram se o mecanismo periférico de opioides, como a morfina, poderia assemelhar-se ao da acetilcolina, promovendo analgesia por meio da estimulação da produção de GMPc mediada pela produção de óxido nítrico. Utilizando o estímulo mecânico em ratos, prostaglandina E2 (PGE2) foi administrada perifericamente para induzir a sensibilização do local, reduzindo o tempo de reação do animal frente ao estímulo mecânico. Foi verificado que o efeito da morfina da atividade da enzima guanilato ciclase e também da produção de GMPc, uma vez que enquanto o uso de inibidor da guanilato ciclase abolia o efeito do opioide, o bloqueador da degradação de GMPc potencializava seu efeito. Também foi visto que a inibição da produção de NO também era capaz de impedir o efeito antinociceptivo. A descoberta desta via influenciou em trabalhos posteriores que reafirmaram os achados do Prof. Sergio, demonstrando o mecanismo de ação periférica desta importante classe de drogas, além de permitir o estudo de diferentes drogas e compostos com ação similar.

Anne Karoline Schreiber

Referência: Ferreira, S. H. ; Duarte, I. D. G. ; Lorenzetti, B. B. . The Molecular Mechanism Of Action Of Peripheral Morphine Analgesia: Stimulation Of Cgmp System Via Nitric Oxide Release. EUR. J. PHARMACOL., v. 201, p. 121-122, 1991.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

10. A analgesia periférica da morfina depende da ativação da via de sinalização PI3Kγ/AKT/nNOS/NO/KATP

Mecanismo molecular de opióides

A morfina é a droga mais prescrita e efetiva utilizada para o tratamento analgésico da dor pós-operatória e aguda severa. Seu uso é limitado pelos efeitos adversos como depressão respiratória, tolerância e adição. O Dr. Sérgio H. Ferreira publicou anteriormente que a morfina também produz analgesia periférica na dor inflamatória permitindo desenvolver opióides periféricos desprovidos de efeitos colaterais centrais. Os mecanismos moleculares desencadeados pela morfina para promover esta ação não foram completamente elucidados. Neste sentido, o Dr. Sérgio H. Ferreira com colaboração do Dr. Fernando Q. Cunha e do Dr. Thiago M. Cunha, entre outros, elucidaram o possível mecanismo molecular da morfina, utilizando PGE2, norepinefrina e CFA como modelos inflamatórios de hipernocicepção em animais nNOs -/-, testes bioquímicos e eletrofisiológicos.

A morfina ativa os receptores de opióides em neurônios nociceptivos primários desencadeando a activação da via

PI3Kγ/AKT, que por sua vez pode estimular nNOS e aumentar a produção de NO. Em última instância o NO, indiretamente através da estimulação da cGMP/PKG aumenta a expressão de canais KATP promovendo a hiperpolarização do neurônio nociceptivo primário. O desenvolvimento de drogas com ação periférica da morfina pode representar novas estratégias para o tratamento da dor inflamatória.

Erika Ivanna Araya Pallarés

Referência: Cunha, T. M., Roman-Campos, D., Lotufo, C. M., Duarte, H. L., Souza, G. R., Verri, W. A., ... & Sachs, D. (2010). Morphine peripheral analgesia depends on activation of the PI3Kγ/AKT/nNOS/NO/KATP signaling pathway. Proceedings of the National Academy of Sciences, 107(9), 4442-4447.

Alerta submetido em 19/07/2016 e aceito em 26/07/2016.

“Ninguém descobre o inimaginável, nem inventa o impossível. O óbvio só se torna óbvio quando inventado ou demonstrado: isto só é possível com a permanente educação da curiosidade.”

Sérgio Henrique Ferreira (*04/10/1934 +17/07/2016)

O Projeto DOL

Conheça a equipe que compõe o Projeto DOL

O projeto DOL – Dor On Line tem a finalidade de divulgar informações sobre o tema DOR, de maneira a incentivar o interesse e facilitar o entendimento de notícias e artigos mais atuais sobre o assunto. Em sua nova fase visa como público-alvo três segmentos: 1) estudantes e pesquisadores; 2) clínicos e especialistas e 3) público em geral, procurando utilizar uma linguagem acessível aos diferentes tipos de leitores.

O conteúdo do Portal DOL é preparado pelos membros da Equipe DOL, composta principalmente por pesquisadores e estudantes da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo interessados em DOR, e é atualizado mensalmente. O projeto é veiculado de duas maneiras:

- Boletim mensal (nosso alerta), enviado gratuitamente por e-mail para interessados e membros de Sociedades Científicas e afins;

- Portal DOL, website no qual o visitante encontra integralmente todos os tópicos discutidos no mês ou em edições anteriores. Além disso, o leitor pode visitar as diversas seções, onde encontrará artigos e informações direcionadas tanto ao público leigo quanto especializado, links para Sociedades Científicas e afins, informações sobre Congressos e reuniões sobre dor, ou, ainda, participar do nosso fórum, dando opiniões ou participando das discussões levantadas pelo público, ou, ainda, questionando nossas posições científicas comentadas em nossos Editoriais ou alertas.

Expediente

Editor-chefe *(in memorian)*

- **Sérgio Henrique Ferreira**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP*
- Principal área de interesse: Mediadores periféricos da dor inflamatória e controle da dor inflamatória e neuropática
- E-mail: shferrei@fmrp.usp.br

Editor Sênior

- **Paulo Gustavo Barboni Dantas Nascimento**

- Bacharel em Química com Atribuições Tecnológicas, Mestre e Doutor em Ciências, Professor Adjunto de Química na FCE-UNB

- Principal área de interesse: Métodos espectroscópicos, química-quântica, desenvolvimento racional de fármacos, dor
- E-mail: pbarboni@usp.br

Editores Científicos

- **Sabrina Francesca de Souza Lisboa**

- Mestre e Doutora em Farmacologia pela FMRP-USP. Pós-doutorada com ênfase em Neuroimunopsicofarmacologia pela FMRP/USP. Atualmente desenvolve pós-doutorado na Universidade de Ohio, em Columbus - EUA.
- Principal área de interesse: Neuropsicofarmacologia
- E-mail: sa_lisboa@hotmail.com

- **Ieda Regina dos Santos**

- Bióloga do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: irschivo@hotmail.com

Desenvolvimento e Programação (Web Designer)

- **José Waldik Ramon**

- Cientista da Computação, Mestre Lato Sensu em Sistemas de Informação, Técnico para Assuntos Financeiros do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP

- Principal área de interesse: Programação, desenvolvimento de softwares e análise de sistemas
- E-mail: waldik@fmrp.usp.br

Assessoria Clínica

- **Serguey Malaquias de Almeida**

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal do Ceará (1994), residência médica em Neurocirurgia pelo Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (2000) e fellowship em Terapia Antálgica e Cirurgia Funcional pelo Hospital A. C. Camargo (2010). Doutorando em Clínica Cirúrgica pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, atua profissionalmente como médico neurocirurgião, com ênfase no tratamento neurocirúrgico da dor e dos transtornos do movimento.
- E-mail: serguey@usp.br

- **Alexandre Hashimoto Pereira Lopes**

- Odontólogo, doutorando do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: alexlopes@usp.br

- **Andressa Daiane de Carvalho Zaparolli**

- Bióloga, Doutora em Ciências Médicas, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: adc@usp.br

- **Andreza Urba de Quadros**

  - Farmacêutica, doutoranda do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: andrezaurba@gmail.com

- **Anne Karoline Schreiber**

  - Bióloga
  - Principal área de interesse: Dor neuropática, dor neuropática diabética
  - E-mail: anne-bio@hotmail.com

- **Cássia Regina da Silva**

  - Doutora em Bioquímica Toxicológica pela UFMS-RS, Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Neurociências e Farmacologia
  - E-mail: cassiaufsm@gmail.com

- **David Wilson Ferreira**

  - Farmacêutico Generalista, doutorando do Laboratório de Dor do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor e inflamação
  - E-mail: davidferreira_2005@hotmail.com

- **Equipe de extensão da Faculdade de Ceilândia – Universidade de Brasília (FCE – UnB)**

- Adriele Alves Santos
- Aleff Gabriel Santos Santana
- Amanda de Araujo Fonseca
- Ana Carolina Alves M. de Moura
- Anne Pâmela Moreira
- Douglas Cardoso de Sousa
- Gleidson Tavares Lima - Desenvolvedor do livro em formato digital.
- Guilherme Guimarães da Silva
- Guilherme Henrique Alves de Lima
- José de Alsimir Gomes Júnior
- Isabel Carolina de Sousa Alves
- Isabel Rosa de Araujo
- Joseílson Silva Ribeiro
- Lusiane da Conceição Gomes Lima
- Marcos Vinicius Pereira Freire
- Marcus Alisson Araujo da Cunha Filho
- Maria Célia L. Rigonatto
- Mirelle Falcão Barreto
- Sammya Rodrigues dos Santos

- Sarah Lima Carneiro de Sousa
- Thatiane Sandielen Lima Soares

- **Flávia Viana Santa-Cecília**

- Farmacêutica Bioquímica, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor crônica
- E-mail: flascecilia@hotmail.com

- **Janetti Nogueira de Francischi**

- Professora Titular do Departamento de Farmacologia do ICB-UFMG
- Principal área de interesse: Farmacologia da Inflamação e da Dor
- E-mail: janettif@icb.ufmg.br

- **Jozi Godoy Figueiredo**

- Pós-doutoranda do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor e inflamação
- E-mail: jozigodoy@gmail.com

- **Larissa Garcia Pinto**

- Farmacêutica, Doutora em Farmacologia, Pós doutoranda da FCFRP-USP
- Principal área de interesse: Dor inflamatória
- E-mail: larissagp@usp.br

- **Mani Indiana Funez**

  - Professora Adjunta na área de Enfermagem e Farmacologia da Faculdade de Ceilândia - Universidade de Brasília
  - Principal área de interesse: Dor e analgesia
  - E-mail: mani@unb.br

- **Miriam das Dores Mendes Fonseca**

  - Farmacêutica Generalista, doutoranda do Depto. de Farmacologia da FMRP-USP
  - Principal área de interesse: Dor neuropática
  - E-mail: miriamfarmacia@yahoo.com.br

- **Rafael Poloni**

  - Farmacêutico da Secretaria Municipal de Saúde de Manaus-AM e Docente de Farmacologia e Patologia da Faculdade Metropolitana de Manaus-AM
  - Principal área de interesse: Dor
  - E-mail: rafpoloni@gmail.com

- **Rangel Leal Silva**

  - Farmacêutico Clínico-Industrial, mestrando do Laboratório de Dor e Inflamação do Depto. de Farmacologia
  - Principal área de interesse: Inflamação e Dor Inflamatória
  - E-mail: rangel.leal@usp.br

- **Renato Leonardo de Freitas**

- Biólogo, Pós-doutorando do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Neurobiologia da Dor e das Emoções
- E-mail: defreitas.rl@gmail.com

- **Wiliam Alves do Prado**

- Médico, Professor Titular Aposentado do Departamento de Farmacologia da FMRP-USP
- Principal área de interesse: Dor
- E-mail: wadprado@fmrp.usp.br

Observações

O boletim mensal é enviado com a complacência da legislação sobre o Correio Eletrônico, Seção 301, Parágrafo (a) (2) (c) Decreto S 1618, Título Terceiro, aprovado pelo 105º Congresso Base das Normativas Internacionais sobre o SPAM. Não pode, portanto, ser considerado SPAM, pois se o usuário deseja ser excluído de nossa lista, basta devolver o e-mail solicitando sua exclusão;

As informações contidas neste website e em nosso boletim mensal não substituem o aconselhamento médico. Sempre procure seu médico antes de iniciar qualquer tratamento ou quando tiver qualquer dúvida acerca de uma condição clínica. Nenhuma das informações disponibilizadas por este serviço tem a finalidade da realização de diagnósticos ou orientação de tratamentos.

---

* Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo